



Departamento de
Química Inorgánica
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Reacciones de Friedel-Crafts entre 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*- β -nitroestirenos catalizadas por los complejos basados en el fragmento quirral (η^5 -C₅Me₅)M(profos) (M=Rh, Ir)

Darío Cortés García

Director: Fernando Viguri Rojo

Grupo “Catálisis Homogénea Enantioselectiva”

RESUMEN

La preparación de productos enantiopuros o enantioenriquecidos es uno de los principales objetivos de la química actual. Muchos sectores industriales como el agroquímico o el farmacéutico deben sintetizar compuestos ópticamente activos con absoluto control de la enantioselectividad, puesto que la reactividad de los enantiómeros de un racemato puede diferir en entornos quirales biológicos.

En el presente Trabajo Fin de Grado, se ha estudiado la reacción de alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva entre diferentes *trans*- β -nitroestireno y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina, catalizada por dos complejos metálicos basados en el fragmento quiral $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(R)\text{-profos}\}$ siendo $\text{M}=\text{Rh}, \text{Ir}$.

En primer lugar, se realizó la síntesis de los precatalizadores de ambos metales basados en el fragmento quiral anteriormente señalado.

A continuación, se llevó a cabo un estudio de reactividad del sistema catalítico, lo que permitió optimizar las condiciones de reacción. Se consiguieron buenas conversiones y se logró mejorar, en limitadas ocasiones, la enantioselectividad del proceso.

Diferentes aductos, que no aparecen descritos en la bibliografía, fueron aislados y caracterizados.

Finalmente, tras observar que no se conseguían valores significativos de enantioselectividad, se procedió al estudio *in situ* del ciclo catalítico por RMN. Se ha logrado identificar y caracterizar intermedios de reacción de varios sistemas. Este estudio nos ha ayudado a interpretar los resultados obtenidos en las experiencias catalíticas.

ABSTRACT

The preparation of enantiopure or enantioenriched products is one of the main goals of today's chemistry. As the reactivity of enantiomers may differ from that of racemic mixtures in biologic environments, many industrial sectors like the agrochemical or pharmaceutical need to synthesize active optical compounds with absolute control of the enantioselectivity.

In this research, it has been studied the reaction of the Friedel-Crafts enantioselective alkylation between different trans- β -nitrostyrenes and 1,3-*N,N*-dimethylanisidine catalysed by metallic complexes based on the quiral fragment (η^5 -C₅Me₅)M{(R)-profos}) being (M=Rh, Ir).

In the first place, a synthesis of the precatalysts of both metals based on the quiral fragment earlier name was carried out as well as a study of the catalytic system which made possible to optimise the reaction conditions. Good conversions were achieved, and the enantioselectivity of the process was improved in limited occasions.

Different adducts, which are not described in the bibliography, were isolated and characterised.

Finally, after observing that significant enantioselectivity values could not be achieved, we proceed to a proper study of the catalytic study by RMN. It was possible to identify and characterise intermediate reactions of several systems. Along this study it has helped us to read into the results of the catalytic experiences.

Abreviaturas, acrónimos y símbolos utilizados

δ : desplazamiento químico	m: multiplete
br: señal ancha	mayor: isómero mayoritario
brs: singlete ancho	Me: metilo
°C: grado centígrado	mg: miligramo
C _{Ar} : carbono aromático	MHz: megahertzio
cat: catalizador	minor: minoritario
CC: cromatografía en columna	min: minuto
CCF: cromatografía en capa fina	mmol: milimol
COSY: espectroscopía de correlación	mL: mililitro
d (caracterización): doblete	μ L: microlitro
d (tiempo): día	MS: tamiz molecular
dd: doblete de dobletes	NOESY: espectroscopía nuclear de efecto Overhauser
dm: doblete de multipletes	O Me: metoxi
dppe: bis(difenilfosfina)etano	PDA: Conjunto de fotodiodos
dpt: doblete de pseudotripletes	Profos: propano-1,2-diil-bis(difenilfosfano).
ESI: ionización por electrospray	ppm: unidad desplazamiento químico
FC: Friedel-Crafts	pt: pseudotriplete
Fig: figura	Rdto: rendimiento
g: gramo	r.e.: relación enantiomérica
h: hora	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
HMBC: correlación heteronuclear a múltiples enlaces	RT: temperatura ambiente
HMQC: correlación cuántica heteronuclear múltiple	SPS: sistema purificador de disolventes
HPLC: cromatografía líquida de alta	s: singlete
HRMS: espectrómetro de masas de alta resolución	Solv: solvato
HSQC: correlación cuántica heteronuclear simple	T: temperatura
Hz: hertzio	t _r : tiempo de retención cromatográfico
H _{Ar} : hidrógenos aromáticos	Tr: tiempo de reacción
J: constante de acoplamiento	v/v: proporción volumen/volumen

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	6
3. Objetivos	7
4. Resultados y discusión	8
4.1. Alquilación de 1,3- <i>N,N</i> -dimetilanisidina con <i>trans</i> - β -nitroestirenos	8
4.2. Primeras experiencias catalíticas	8
4.2.1 Efecto de la temperatura en la reacción	10
4.3. Resultados catalíticos utilizando el catalizar de rodio con las condiciones optimizadas.....	12
4.4. Resultados catalíticos utilizando el catalizar de rodio con las condiciones optimizadas.....	13
4.3.1 Interpretación resultados obtenidos con el catalizador de rodio.....	14
4.3.2 Interpretación resultados obtenidos con el catalizador de iridio.....	14
4.5. Elucidación del ciclo catalítico.....	15
4.5.1. El sistema (S_{Rh}, R_C)-[(η^5 -C ₅ Me ₅)Rh{(R)-profos}(H ₂ O)]/[SbF ₆] ₂ / <i>trans</i> - β -nitroestireno.....	15
4.5.2. El sistema (S_{Rh}, R_C)-[(η^5 -C ₅ Me ₅)Rh{(R)-profos}(trans- β -nitroestireno)]/[SbF ₆] ₂ /1,3- <i>N,N</i> -dimetilanisidina.....	17
4.5.3. Transcurso de la reacción catalítica	21
5. Parte experimental.....	22
a. Información general	22
b. Técnicas instrumentales.....	22
c. Métodos de separación cromatográficos.....	22
5.1. Síntesis de los precursores catalíticos.....	23
5.2. Preparación y seguimiento de las experiencias catalíticas	24
5.3. Preparación de los seguimientos por Resonancia Magnética Nuclear	25
6. Conclusiones	25

Anexos:

Anexo 1: El compuesto (S_{Rh}, R_C)-[(η^5 -C ₅ Me ₅)Rh{(R)-profos}(H)]SbF ₆	1
Anexo 2: Síntesis precursores catalíticos	5
Anexo 3: Caracterizaciones	6
Anexo 4: Espectros.....	10

1. INTRODUCCIÓN

Catálisis enantioselectiva

La asimetría es una característica fundamental de la vida. La mayoría de las moléculas orgánicas (proteínas, ácidos nucleicos e hidratos de carbono) presentes en los organismos vivos son quirales, palabra que define a entidades que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término quiral proviene de la palabra griega “χειρ” (mano) y fue Louis Pasteur el primero que utilizó este término haciendo referencia al ámbito químico en 1848.¹

La estructura de las moléculas orgánicas se construye sobre la base de un esqueleto compuesto de enlaces carbono-carbono, de manera que la posibilidad de encontrar carbonos con cuatro sustituyentes diferentes, es decir, con centros estereogénicos, es muy elevada.

Pese a que las moléculas quirales posean idénticas propiedades físico-químicas, su comportamiento en medios biológicos donde imperan los entornos quirales pueden diferir notablemente.² Basta decir que más de la mitad de los medicamentos utilizados actualmente son moléculas quirales.³

La magnitud de la relación entre la configuración de una molécula determinada y su actividad biológica no fue reconocida hasta la década de los 60, cuando se fue testigo de los efectos de la Talidomina, fármaco que se utilizó como sedante en su forma racémica (mezcla equimolar de enantiómeros *R* y *S*), comprobándose más tarde que el enantiómero *S* causa además deformaciones fetales importantes.⁴ Este y otros ejemplos obligó a las industrias del sector farmacéutico a endurecer sus medidas de control y regulación, tanto a nivel químico como clínico.

Debido al gran auge que ha sufrido la demanda de compuestos enantioméricamente enriquecidos (productos farmacéuticos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas) en los últimos años, el desarrollo de metodologías eficaces para proporcionar productos ópticamente activos es de gran interés, tanto desde el punto de vista académico como industrial.

Existen diferentes metodologías⁵ para lograr este propósito, tales como la resolución de racematos, la transformación de un material de partida natural enantioméricamente puro (“chiral pool”) en un derivado o la síntesis asimétrica.

¹ L. C. R. Pasteur, *Acad. Sci. Paris*. **1848**, 26, 535-538.

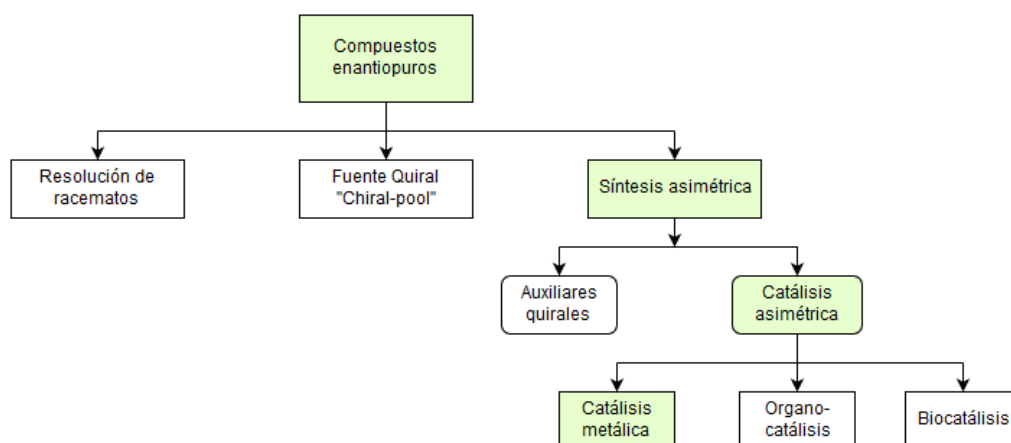
² (a) B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466. (b) A. Mannschreck, R. Kiesswetter, E. V. Angered, *J. Chem. Ed.* **2007**, 82, 2012.

³ R. Mannhod, H. Kubinyi, G. Folkers, *Chirality in Drug Research*, **2006**, Wiley-VCH Vol. 33.

⁴ a) W. H. De Camp, *Chirality*, **1989**, 1, 2. b) T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Cambridge, MA, Perseus.

⁵ G. Beck, *Synlett*, **2002**, 6, 837.

Figura 1. Métodos de obtención compuestos enantiopuros.



En la actualidad, aunque la resolución de racematos continúa siendo importante en el ámbito industrial, debido a su simplicidad operativa, las tecnologías catalíticas van adquiriendo paulatinamente un mayor peso a la hora de obtener productos enantiopuros.⁶

Catálisis metálica asimétrica

La catálisis asimétrica constituye una de las estrategias más atractivas en término de bajo consumo de quiralidad y además, resulta de vital importancia para el desarrollo sostenible de una sociedad moderna, en la que la protección del medioambiente es crucial.

Estas transformaciones proporcionan claramente la mejor “economía atómica”, debido a que en ellas es posible evitar la introducción estequiométrica de un auxiliar quiral que después hay que eliminar de diversas formas más o menos efectivas. Los catalizadores para este tipo de transformaciones han de ser, sin excepción, quirales y no racémicos.

A pesar de que en los últimos años la organocatálisis⁷ está experimentando un auge espectacular como tecnología catalítica, el uso de complejos metálicos quirales en reacciones catalíticas homogéneas presenta una mejor expectativa de futuro como estrategia más eficaz para la síntesis de compuestos orgánicos ópticamente activos.⁸

Un catalizador metálico asimétrico suele estar formado por una sal de un metal de transición y un ligando quiral orgánico portador de átomos con capacidad de coordinación tales como el fósforo, nitrógeno, oxígeno o azufre.

Debido a la diversidad en la actividad catalítica de los metales, junto con las posibilidades de variación estructural de los ligandos orgánicos, virtualmente ilimitadas, proporcionan a este tipo de catalizadores inmensas posibilidades de aplicación.

⁶ (a) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News*, **2004**, 82, 47. (b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* (Eds.: H. U. Blaser, H. J. Federsel), 2ª Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.

⁷ (a) B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413. (b) D.W.C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304-308. (c) *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: H. Pellissier), RSC: Cambridge, **2010**.

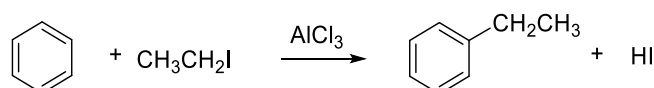
⁸ (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I-III* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer: New York, **1999**.

Entre los pioneros en este campo cabe destacar a los ganadores del Premio Nobel de Química en 2001, William R. Knowles,⁹ Ryoji Noyori¹⁰ y Karl B. Sharpless¹¹ por sus contribuciones a las reacciones asimétricas de hidrogenación y oxidación vía catálisis organometálica. Sus aportaciones, junto con las de otros pioneros en este campo, han provocado el extraordinario desarrollo que ha experimentado la catálisis asimétrica las últimas dos décadas, llegando a convertirse en un área de notable importancia dentro de la química.

Reacciones de Friedel-Crafts

Desde el primer estudio llevado a cabo por Charles Friedel y James M. Crafts en el año 1877¹², la reacción que lleva sus nombres se ha convertido en uno de los procesos de formación de enlace carbono-carbono más importante en química orgánica. Después de 140 años sigue siendo una de las reacciones más estudiadas y utilizadas en síntesis orgánica, su uso ha tenido y sigue teniendo un enorme impacto en la química y en la sociedad.

La formación del nuevo enlace carbono-carbono tiene lugar por la interacción de un compuesto aromático, que actúa como nucleófilo, y un reactivo electrófilo que presenta un carbono con deficiencia electrónica, por lo que se puede enmarcar dicha reacción dentro de las llamadas Sustituciones Electrófilas (S_E).



Ecuación 1. Primera reacción de FC.

Además, las reacciones de FC se pueden clasificar atendiendo al tipo de sustituyente electrófilo, alquilaciones o acilaciones, según se introduzca un grupo alquilo o un grupo acilo, respectivamente. Los nucleófilos que intervienen en este tipo de procesos FC suelen ser de carácter aromático, y además, este proceso requiere un catalizador para poder llevarse a cabo. Puede ser un ácido de Lewis (tradicionalmente AlCl₃, FeCl₃, BF₃, ZnCl₂ y TiCl₄) o de Brönsted (HF, H₂SO₄ y H₃PO₄).¹³

Reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas

Desde que Casiragui describió la primera reacción de Friedel-Crafts asimétrica a mediados de los ochenta¹⁴ y Erker presentó el primer ejemplo de reacción de Friedel-Crafts catalítica enantioselectiva¹⁵, se han desarrollado un gran número de sistemas catalíticos encaminados a obtener estereocentros bencílicos enantioméricamente enriquecidos y fue a partir del año 2000 cuando el número de publicaciones empezó a aumentar considerablemente.¹⁶

⁹ Novel lecture: W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007.

¹⁰ Novel lecture: R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.

¹¹ Novel lecture: K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024-2032.

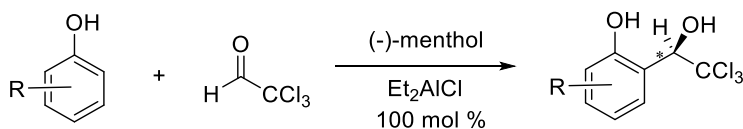
¹² (a) C. Friedel, J. C. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1392. (b) C. Friedel, J. C. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1450.

¹³ (a) G. L. Miessler, D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, Prentice-Hall, **1998**. (b) R. H. Petrucci, W. S. Harwood, F. G. Herring, *General Chemistry*, Prentice-Hall, **2002**.

¹⁴ F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, G. G. Fava, M. F. Belicchi, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5018-5022.

¹⁵ G. Erker, A. A. H. van der Zeijden, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 512.

¹⁶ T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2903-2915.



Ecuación 2. Primer ejemplo de reacción asimétrica de FC.

Sin embargo, la reacción de Friedel-Crafts no ha alcanzado todavía su máximo potencial ya que la investigación continúa con el propósito de incrementar la diversidad de los posibles sustratos tanto nucleófilos como electrófilos, sistemas catalíticos y productos de reacción, lo que se puede corroborar observando el gran aumento de publicaciones sobre reacciones Friedel-Crafts enantioselectivas en los últimos años.

Trans-β-nitroestireno como electrófilo

Los nitroalquenos son electrófilos muy efectivos en reacciones de FC debido al fuerte carácter electroatractor del grupo nitro. La naturaleza de este sustituyente genera una gran deficiencia electrónica en el doble enlace C=C, activándolo para un posible ataque nucleófilo. Una ventaja adicional de la utilización de nitroalquenos es que resulta relativamente sencillo derivatizar el grupo nitro, pudiéndose llegar a obtener compuestos de variada funcionalidad, que podrían ser utilizados como precursores de especies con actividad biológica.¹⁷ En este contexto, cabe destacar la reacción asimétrica FC de tipo Michael de indoles con nitroalquenos¹⁸, donde los productos de reacción formados, pueden ser derivatizados fácilmente a triptaminas o β-carbolinas.¹⁷

Las primeras reacciones enantioselectivas de FC en las que se utilizaron nitroalquenos como electrófilos se publicaron en 2005 por los grupos de Jørgensen¹⁹ y de Bandini²⁰. En ambos casos, el nucleófilo utilizado fue el indol. El primer grupo empleó bis-sulfonamidas como catalizadores y el segundo, el complejo [AlCl(salen)] (Fig. 3).



Ecuación 3. Primera reacción de FC enantioselectiva de nitroalquenos con catalizador metálico.

Desde entonces, se ha publicado un número importante de trabajos de reacciones FC enantioselectivas basadas en nitroalquenos.²¹ El conocimiento del transcurso de los procesos catalíticos es fundamental para poder optimizar los sistemas, por lo que el estudio del mecanismo de las reacciones FC basadas en nitroalquenos continúa siendo un reto en la actualidad.

¹⁷ R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 742-778.

¹⁸ S. Lancianesi, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7108-7149.

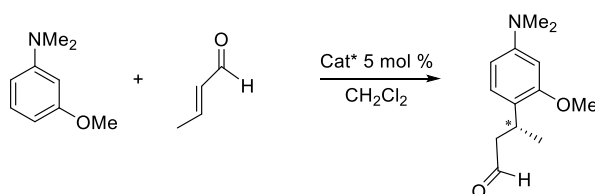
¹⁹ W. Z. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2566-2571.

²⁰ M. Bandini, A. Garelli, M. Rovinetti, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chirality*, **2005**, 17, 522-529.

²¹ M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

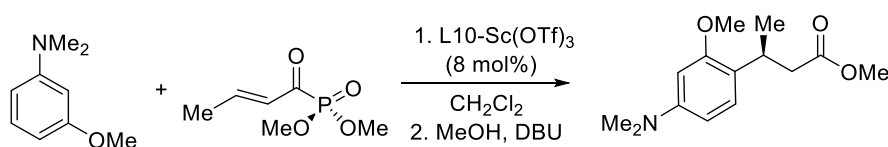
1,3-*N,N*-dimetilanisidina como nucleófilo

Se han realizado diferentes reacciones catalíticas asimétricas utilizando 1,3-*N,N*-dimetilanisidina junto a diferentes electrófilos (*trans*-cortonaldehído, metacroleína, *trans*- β -nitroestireno). Dichos trabajos han sido reportados por el grupo de investigación en el que he trabajado.²² En todos los casos se utilizó el complejo (*S*_{Ir},*R*_C)-[(η^5 -C₅Me₅)Ir{(*R*-profos)(H₂O)][SbF₆] como precatalizador, siendo su análogo de rodio inactivo en la mayoría de los casos. Un ejemplo de esta reacción es el siguiente:



Ecuación 4.

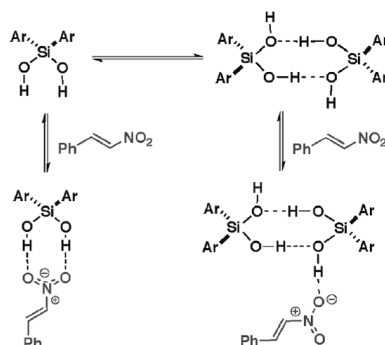
En la bibliografía, pocos son los ejemplos descritos que utilicen este sustrato como nucleófilo en reacciones asimétricas. Un ejemplo lo constituye el citado a continuación²¹:



Ecuación 5.

Reacción entre *Trans*- β -nitroestireno y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina

Únicamente se encuentra un ejemplo catalítico aquiral entre estos dos sustratos en la bibliografía.²³ Las especies catalíticas utilizadas fueron derivados de silanol. La activación del grupo nitro es producida por puentes de hidrógeno que proceden de los hidrógenos de la forma monómera o dímera del catalizador.



Ecuación 6.

El único trabajo donde se recogen ensayos catalíticos asimétricos con dichos sustratos es el publicado por el grupo de investigación en el que he participado.²²

²² D. Carmona, M. P. Lamata, A. Sanchez, F. Viguri, L. A. Oro. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 893.

²³ N. T. Tran, S. O. Wilson, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2012**, 14 (1), 186–189

2. ANTECEDENTES

El grupo “Catálisis Homogénea Enantioselectiva” centra su investigación en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos enantioselectivos basados en compuestos quirales de metales de transición para diferentes procesos orgánicos. Entre los procesos estudiados por el grupo se encuentran las reacciones de Friedel-Crafts.

Se había comprobado en test previos que el compuesto $(S_{Ir}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Ir\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ catalizaba la reacción entre *trans*- β -nitroestireno y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina presentando una velocidad de reacción baja y sin enantioselectividad.²² No se había realizado la determinación de especies intermedias ni se había estudiado el efecto de posibles modificaciones en las condiciones de reacción.

Por otra parte, para las reacciones de FC entre *trans*- β -nitroestirenos e indol catalizadas por el complejo relacionado de rodio $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$, sí se conocían esas especies intermedias. El conocimiento del comportamiento de estas nuevas especies, permite gobernar el sistema y seleccionar cada uno de los enantiómeros del aducto FC modificando exclusivamente la temperatura.²⁴

Considerando estos precedentes, se planteó la realización de un estudio catalítico de la reacción FC entre *trans*- β -nitroestirenos y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina utilizando como catalizador los complejos organometálicos $(S_M, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)M\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ ($M=Rh, Ir$). Son varias las razones que motivaron esta elección: a) el único precedente que se conocía para la reacción de FC citada, es el que hemos comentado basado en el catalizador de iridio; b) los intermedios de la reacción podían tener naturaleza similar a los del sistema FC con indol; c) las condiciones de reacción no habían sido optimizadas; d) caracterización completa de los productos de la reacción, algunos no descritos en la bibliografía.

²⁴ a) D. Carmona, I. Méndez, R. Rodríguez, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, L.A. Oro, *Organometallics*, **2014**, 33, 443-446. b) I. Méndez, R. Rodríguez, V. Polo, V. Passarelli, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, D. Carmona, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11064.

3. OBJETIVOS

Un Trabajo Fin de Grado supone un trabajo individual, autónomo y responsable donde debemos ser capaces de poner en práctica los conocimientos, habilidades y aptitudes adquiridos a lo largo de toda nuestra formación. En primer lugar, se presentan los objetivos que se fijaron al comienzo de este trabajo. Distinguimos entre objetivos académicos y objetivos del plan de trabajo:

- Académicos

1. Adquisición de nuevas técnicas de trabajo en un laboratorio de Investigación Química.
 - Realización de reacciones en medios no acuosos.
 - Trabajo bajo atmósfera inerte (argón), a vacío y con técnicas de Schlenk.
 - Interpretación de espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono y bidimensionales.
 - Aprendizaje del manejo, puesta a punto y control de software de un cromatógrafo de HPLC.
 - Trabajo en equipo.
 - Prevención de riesgos: Seguridad e Higiene durante la estancia en el laboratorio.
2. Búsqueda y manejo de bibliografía científica.
3. Obtención e interpretación de resultados generados en el lugar de trabajo.
4. Elaboración correcta y de forma autónoma una memoria científica donde se presenten y discutan de forma crítica los resultados.
5. Tras la escritura de la memoria, realización de una presentación científica, concisa y rigurosa, así como la defensa de la misma.

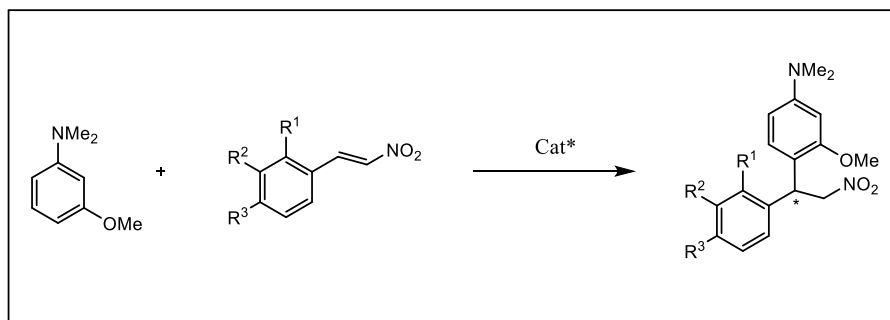
- Plan de trabajo

- I. Preparación de los precursores catalíticos de rodio e iridio del tipo: $(S_M, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)M\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ donde $M = Rh, Ir$. Realización y seguimiento de ensayos catalíticos en reacciones de alquilación asimétrica de FC.
- II. Purificación y caracterización de los diferentes productos de reacción.
- III. Propuesta del ciclo catalítico que opera en las reacciones de FC ensayadas, a partir de especies intermedias detectadas por RMN.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Alquilación de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina con *trans*- β -nitroestirenos

Como se ha comentado en los objetivos de esta Memoria, se pretende llevar a cabo la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina con *trans*- β -nitroestirenos empleando como precursores catalíticos los acua-complejos (S_M, R_C)-[(η^5 -C₅Me₅)M{(R)-profos}(H₂O)][SbF₆]₂ (M=Rh, Ir).



Ecuación 7.

Todas las reacciones ensayadas son limpias: no se detecta la formación de subproductos y el producto de alquilación de FC es el único nuevo compuesto que se aísla. De acuerdo con los resultados experimentales, la alquilación tiene lugar exclusivamente en la posición *-para* respecto al grupo amino presente, por poseer carácter nucleófilo sumado a su menor impedimento estérico en comparación al carbono que se encuentra en posición *-orto* respecto a los dos sustituyentes.

Asimismo, el carbono β del nitroalqueno es activado por el catalizador para un ataque nucleofílico. Este carbono será un centro estereogénico en el producto de alquilación, cuya síntesis se quiere conseguir que sea enantioselectiva.

En ausencia de catalizador, se alcanza una conversión de 0 %, a los 7 días de reacción, a 298 K utilizando *trans*- β -nitroestireno sin sustituir; lo que indica que los catalizadores utilizados son activos en el proceso.

4.2. Primeras experiencias catalíticas

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de una serie de *trans*- β -nitroestirenos con el nucleófilo 1,3-*N,N*-dimetilanisidina (el cuál no va a ser modificado en ningún momento) empleando los compuestos de Rh e Ir como precursores catalíticos a temperatura ambiente. Los resultados se han clasificado según el *trans*- β -nitroestireno empleado. Los diferentes *trans*- β -nitroestirenos difieren en la sustitución que presentan en el anillo bencénico, con grupos que poseen distinto carácter electrónico.

Asimismo, en las Tablas se recogen las condiciones de reacción y los métodos empleados en la determinación de resultados. Los resultados mostrados son el promedio de, por lo menos, dos experiencias con resultados comparables para confirmar así la reproducibilidad de las mismas.

Se empleó inicialmente una concentración de catalizador 7.5×10^{-3} M y una relación molar catalizador/nitroestireno/anisidina: 1/30/20, por lo que la carga de catalizador respecto al reactivo limitante es de 5 mol %. Como disolvente se empleó diclorometano. Las reacciones se desarrollaron a 298 K y se añadieron al medio de reacción 100 mg de tamices moleculares de 4 Å para favorecer el desplazamiento de la molécula de agua, en el precursor catalítico, por el correspondiente *trans*- β -nitroestireno. Las conversiones listadas en las Tablas son las determinadas por resonancia magnética nuclear de protón sobre el crudo de la reacción. La enantioselectividad se determinó por HPLC (ver Parte Experimental).

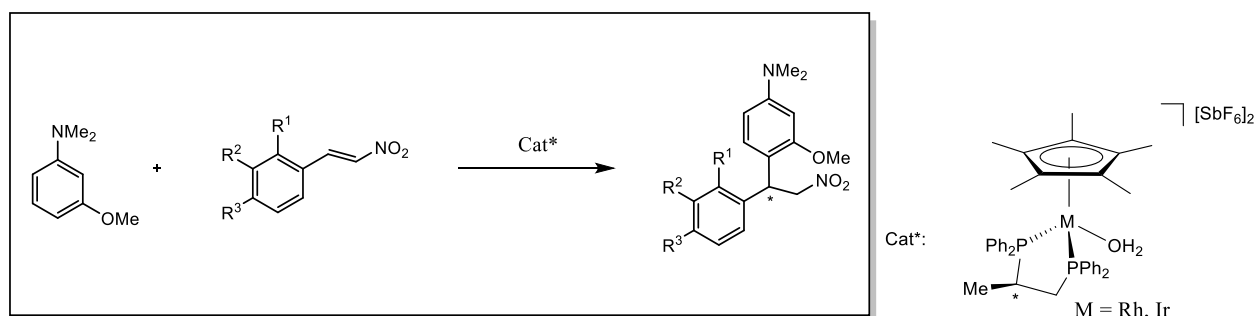


Tabla 1. Reacción de Friedel-Crafts entre 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*- β -nitroestirenos.

Entrada	Cat*	R ¹	R ²	R ³	Tr	Conv. (%) ^{a,b}	r.e. ^{c,d}
1	-	H	H	H	7 d	0	-
2	Rh	H	H	H	3 d	89	50:50
3	Ir	H	H	H	5 h	69	52:48
4	Rh	O Me	H	H	4 d	17	50:50
5	Ir	O Me	H	H	24 h	79	50:50
6	Rh	H	H	O Me	3 d	50	50:50
7	Ir	H	H	O Me	24 h	70	51:49
8	Ir	Cl	H	H	5 d	54	52:48
9	Rh	H	H	Cl	1 d	18	53:47
10	Ir	H	H	Cl	1 d	29	51:49

Condiciones de reacción: 0.03 mmol de catalizador (5 % mol), 0.90 mmol de *trans*- β -nitroestireno, 100 mg de tamiz molecular de 4 Å, 0.60 mmol de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina en 4 mL de CH₂Cl₂ a RT. ^a Basado en 1,3-*N,N*-dimetilanisidina. ^b Determinado por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d Basado en el tiempo de retención de los productos.

De los resultados recogidos en la Tabla 1, se observa que las velocidades de reacción son bajas. Sin embargo, hay excepciones, como la entrada 3, que presenta una mayor velocidad de reacción mayor. Aparentemente, el precatalizador de iridio es más activo, como se puede comprobar comparando los valores de conversión obtenidos en las experiencias (4 y 5), (6 y 7) o (9 y 10).

Que la velocidad de reacción sea baja hace que el número de variables presentes en el proceso aumente, por lo que dificulta el análisis del efecto de los sustituyentes de los *trans*- β -nitroestirenos en la reacción. Además, en ningún caso se obtienen conversiones del 100%, por lo que es posible que el catalizador se descomponga durante el transcurso de la reacción.

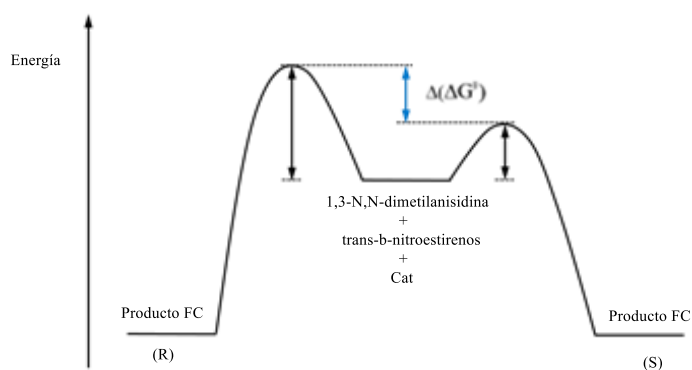
Finalmente, se observa que no se producen r.e. significativas en ningún caso.

4.2.1. Efecto de la temperatura en la reacción

Las reacciones de adición a un doble enlace, como la que estamos estudiando, permiten generar centros estereogénicos. Se puede inducir la formación de uno de los dos enantiómeros de manera selectiva si se produce la adición preferente por una de las caras enantiotópicas del compuesto proquiral. Como los productos de la reacción son parejas de enantiómeros de idénticas propiedades físico-químicas, la estrategia para generar uno en mayor proporción que el otro es mediante control cinético. Es decir, si se disminuye la temperatura del proceso, se deshabilita el camino de reacción con mayor energía de activación, favoreciendo la ruta donde la barrera energética es menor (ver Fig. 2). Por lo tanto, la relación enantiomérica debe aumentar al disminuir la temperatura.

La condición necesaria para que se produzca una síntesis enantioselectiva es que los estados de transición de la reacción sean diastereoméricos, y por tanto diferentes en energía. Una forma de conseguir este tipo de estados es a través de un complejo metálico homoquiral. Cuando el fragmento metálico se une al sustrato electrófilo y posteriormente se produce el ataque del nucleófilo, se generan intermedios de estas características, que son los que inducen la asimetría en el aducto FC final.

Figura 2. Perfiles energéticos reacción enantioselectiva.



Con el fin de aumentar la enantioselectividad de la reacción, se disminuyó la temperatura de reacción, manteniendo el resto de condiciones inalteradas, con el fin de lograr un control cinético de los productos. Además, disminuyendo la temperatura, favorecemos la estabilidad del catalizador, reduciendo así una posible descomposición.

Puesto que las reacciones recogidas en la Tabla 1 que hacen uso del catalizador de iridio eran más rápidas, se realizó un mayor número de ensayos utilizando este catalizador a menor temperatura, debido a que, aunque la velocidad de reacción iba a disminuir notablemente, se iban a seguir obteniendo, a priori, conversiones significativas.

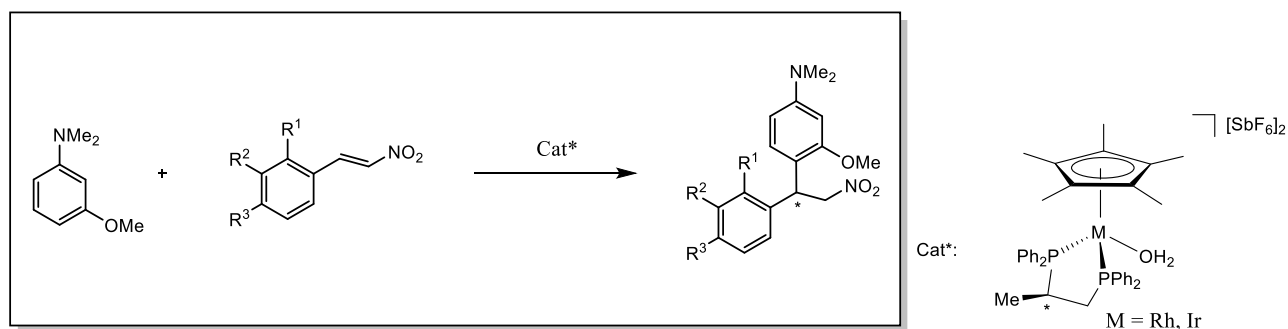


Tabla 2. Reacción de Friedel-Crafts entre 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*- β -nitroestirenos.

Entrada	Cat*	T (°C)	R ¹	R ²	R ³	Tr	Conv. (%)	r.e.
1	Rh	-50	H	H	H	6 d	> 99	53:47
2	Ir	-50	H	H	H	6 d	> 99	52:48
3	Rh	-10	H	H	H	4 d	56	52:48
4	Ir	-10	H	H	H	4 d	61	52:48
5	Ir	-10	O Me	H	H	7 d	53	47:53
6	Ir	-10	H	H	O Me	7 d	45	54:46
7	Ir	-10	Cl	H	H	7 d	36	53:47
8	Ir	-10	H	H	Cl	7 d	36	52:48

Para las condiciones de reacción y determinación de resultados, véase pie de Tabla 1.

De los resultados presentes en la Tabla 2, se observa que las experiencias realizadas a -50 °C (entradas 1 y 2) se produce una conversión completa tras 6 días de reacción, mientras que las realizadas a -10 °C (entradas 3-8) no llegan a esos valores de conversión. Esto puede ser fruto de que a una temperatura superior de -50 °C, los catalizadores experimenten reacciones secundarias o de descomposición.

Además, se concluye que la enantioselectividad se ve muy débilmente afectada por la temperatura, los tiempos de reacción aumentan notablemente y siguen sin verse diferencias claras entre las diferentes experiencias.

Dada la dificultad de racionalizar los resultados obtenidos y con el fin de optimizar las condiciones de reacción, se tomaron las siguientes decisiones:

Se aumentó la concentración de catalizador a 1.5×10^{-3} M y la cantidad de nitroestireno, obteniendo una relación molar catalizador/nitroestireno/anisidina: 1/30/10, por lo que la carga de catalizador respecto al reactivo limitante es del 10 mol %. Además, se utilizó la mitad de disolvente con el fin de que al aumentar las concentraciones molares de los reactivos, la velocidad de reacción también se viera incrementada.

4.3. Resultados catalíticos utilizando el catalizar de rodio con las condiciones optimizadas.

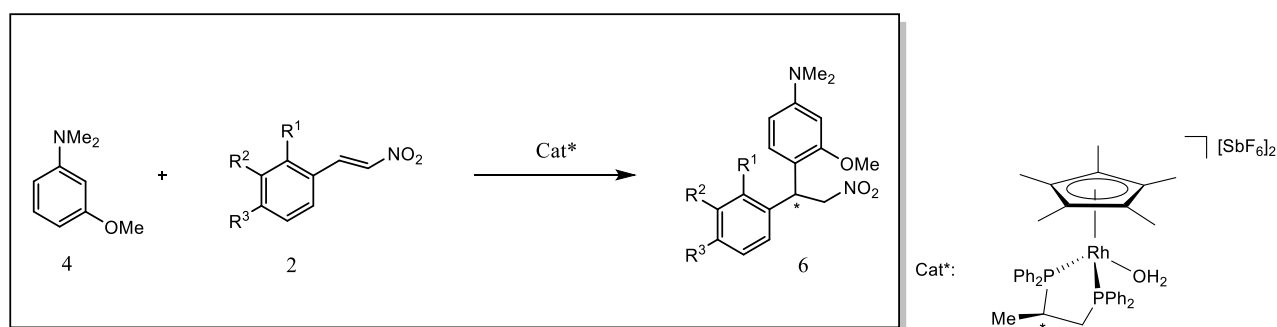


Tabla 3. Reacción de Friedel-Crafts entre 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*- β -nitroestirenos.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Tr	Conv. (%)	Aducto
1 (Blanco)	H	H	H	7 d	0	-
2	H	H	H	1 h 12 h	50 80	55:45 6a
3 ^e	H	H	H	1 h 3 d	21 45	51:49 6a
4 ^f	H	H	H	1 h 24 h	28 53	57:43 6a
5	OMe	H	H	1 h	>99	45:55 6b
6	H	OMe	H	1 h 18 h	28 43	54:46 6c
7	H	H	OMe	6 h 3.5 d	33 57	55:45 6d
8	H	H	Me	1 h 18 h	31 48	55:45 6e
9	Cl	H	H	1 h 4 h	25 42	51:49 6f
10	H	H	Cl	1 h 6 h	28 44	55:45 6g
11 ^f	H	H	Cl	1 h	65	55:45 6g

Condiciones de reacción: 0.03 mmol de catalizador (10 % mol), 0.90 mmol de *trans*- β -nitroestireno, 100 mg de tamiz molecular de 4 Å, 0.30 mmol de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina en 2 mL de CH₂Cl₂ a RT. Para la determinación de resultados, véase pie de Tabla 1. ^e Sin tamiz molecular. ^f A 0°C.

4.4. Resultados catalíticos utilizando el catalizar de iridio con las condiciones optimizadas.

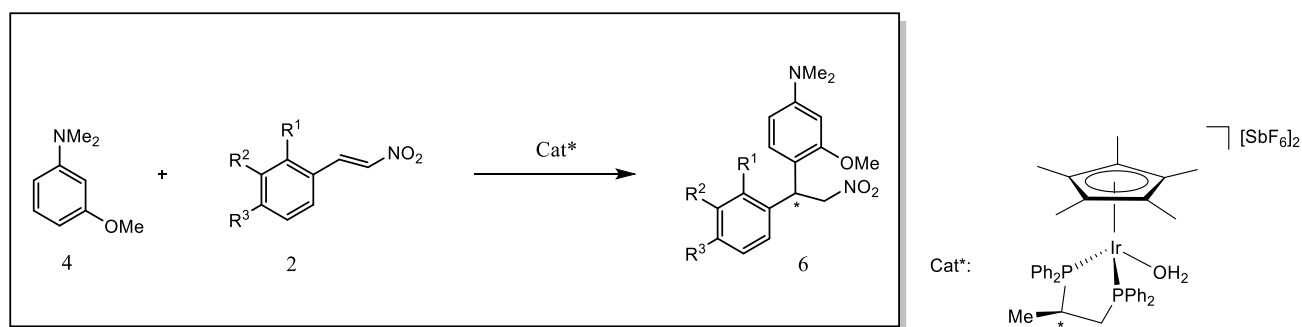


Tabla 4. Reacción de Friedel-Crafts entre 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*-β-nitroestirenos.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Tr	Conv. (%)	r.e.	Aducto
1 (Blanco)	H	H	H	7 d	0	-	
2	H	H	H	1 h 3 h	27 56	53:47	6a
3 ^e	H	H	H	1 h 3 h	33 72	55:45	6a
4 ^f	H	H	H	24 h	67	55:45	6a
5	OMe	H	H	1.2 h	>99	47:53	6b
6 ^f	OMe	H	H	15 h 23 h	40 45	43:57	6b
7	H	OMe	H	1.3 h	39	57:43	6c
8	H	H	OMe	6 h	61	63:37	6d
9 ^f	H	H	OMe	25 h	81	56:44	6d
10	OMe	H	OMe	1 h 15 h	30 65	44:56	
11	H	H	Me	1.3 h 6 h	50 >99	56:44	6e
12	Cl	H	H	1 h 3 h	22 54	54:46	6f
13	H	H	Cl	6 h 27 h	50 >99	56:44	6g
14 ^f	H	H	Cl	24 h	67	51:49	6g

Condiciones de reacción: 0.03 mmol de catalizador (10 % mol), 0.90 mmol de *trans*-β-nitroestireno, 100 mg de tamiz molecular de 4 Å, 0.30 mmol de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina en 2 mL de CH₂Cl₂ a RT. Para la determinación de resultados, véase pie de Tabla 1. ^e Sin tamiz molecular. ^f A 0°C.

4.3.1 Interpretación resultados obtenidos con el catalizador de rodio (Tabla 3).

La presencia de sustituyentes en el anillo disminuye la velocidad de reacción excepto en el caso de que en la posición 1 del anillo bencílico del electrófilo se encuentre como sustituyente un grupo electrodonador, donde la velocidad de reacción se ve aumentada (entrada 5).

No se aprecia una relación entre el carácter electrónico de los sustituyentes y la velocidad de reacción, ya que en función de la posición del anillo en la que se encuentren, se produce un aumento o descenso de la misma. Comparando las entradas 9 y 10, se observa un ligero incremento de la velocidad de reacción cuando el sustituyente electroattractor se encuentra en la posición 1. Con las entradas 5, 6 y 7 observamos que se produce un aumento de la velocidad de reacción cuanto más cerca se encuentra el grupo electrodonador de la posición donde se va a producir la reacción. En la posición 1 del anillo, la velocidad de reacción aumenta notablemente con la presencia de grupos electrodonadores (entradas 5 y 9) y sin embargo, en la posición 3 se produce el efecto contrario, aumentando la velocidad de reacción con elementos electroaceptores (entradas 7, 8 y 10).

La presencia de tamiz molecular favorece la reacción (entradas 2 y 3).

Las r.e. son pequeñas y no nos permiten racionalizar la influencia de los distintos electrófilos. El efecto de la temperatura es confuso puesto que, considerando las experiencias 2 y 4, se observa que al disminuir la temperatura, la velocidad de reacción se ve también reducida y además, la r.e. aumenta. Sin embargo, en las experiencias 10 y 11, la velocidad de reacción aumenta al disminuir la temperatura, manteniendo inalterado la r.e.; efecto que puede ser fruto de una mayor estabilización del catalizador al trabajar a temperaturas inferiores.

4.3.2 Interpretación resultados obtenidos con el catalizador de iridio (Tabla 4).

Con los resultados de la Tabla 4, se concluye que la presencia de grupos electrodonadores incrementa la velocidad de reacción excepto cuando se encuentran en la posición 3 del anillo bencílico del nitroalqueno (entrada 8), en comparación al electrófilo sin sustituir (entrada 2). Con las entradas 5, 7 y 8 observamos que se produce un aumento de la velocidad de reacción cuanto más cerca se encuentra el grupo electrodonador de la posición donde se va a producir la reacción.

La reacción se ve ralentizada en presencia de grupos electroaceptores en todas las experiencias ensayadas a RT. La presencia de sustituyentes en la posición 3 del anillo aromático del electrófilo ralentiza el proceso (entradas 8 y 13 en comparación con la 2) aunque no en todos los casos (entrada 11).

Las relaciones enantioméricas obtenidas en todas las reacciones son bajas independientemente de cuál sea el *trans*- β -nitroestireno y de las condiciones de reacción utilizadas. Como excepción, cabe destacar la entrada 8, valor más alto de enantioselectividad alcanzado a lo largo de todo el Proyecto.

La presencia de tamiz molecular en el medio de reacción disminuye la velocidad de reacción (entradas 2 y 3). Además, se produce un ligero incremento de la r.e. en ausencia de éstas. En todos los casos, experiencias (2 y 4), (5 y 6), (8 y 9) y (13 y 14), se produce una ralentización de la reacción cuando la temperatura disminuye. Sin embargo, no se produce el aumento esperado de la enantioselectividad en ningún caso, incluso hay situaciones en las que empeora (cuando la sustitución se produce en la posición 4 del anillo).

Finalmente, como las velocidades de reacción aumentan con la presencia de grupos dadores, se realizó una experiencia en la cual se utilizaba un nitroestireno disustituído con grupos electrodadores. En contraposición a lo esperado, se obtuvo una velocidad de reacción baja (entrada 10).

4.5. Elucidación del ciclo catalítico

4.5.1. El sistema $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ /*trans*- β -nitroestireno

Como se acaba de comentar, hemos comprobado que la reacción de nitroalquenos con 1,3-*N,N*-dimetilanisidina, transcurre con conversiones cuantitativas, pero sin embargo las r.e. obtenidas son bajas. Para conocer las características del sistema, y poder optimizarlo, se estudió, por RMN, los sistemas generados en condiciones catalíticas. Como modelo se eligió la reacción entre *trans*- β -nitroestireno y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina, empleando como precursor catalítico $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ (**1**).

Es comúnmente aceptado que el transcurso de una reacción de FC catalizada por un ácido de Lewis metálico, supone: i) la activación del electrófilo, en nuestro caso el nitroalqueno, por coordinación al ácido de Lewis; ii) el ataque del nucleófilo, 1,3-*N,N*-dimetilanisidina en nuestra reacción, al electrófilo coordinado y iii) la disociación del producto de FC formado, lo que regenera la especie catalítica activa que comienza un nuevo ciclo.

Vamos a estudiar estas etapas en nuestra reacción modelo y vamos a intentar detectar y caracterizar los intermedios que se vayan formando por RMN multinuclear. La estabilidad de estas especies hace necesario trabajar a bajas temperaturas.

Hay que tener presente que, el precursor catalítico posee dos centros estereogénicos, el átomo de rodio y un carbono del ligando difosfano, y que es homoquiral, con una configuración absoluta S_{Rh}, R_C . El nitroalqueno es proquiral y la adición de su doble enlace olefínico al nucleófilo originará un nuevo centro estereogénico. Por lo tanto, en el proceso, además de que pueden generarse isómeros geométricos y de coordinación, se formarán con toda seguridad isómeros ópticos, o sea, enantiómeros.

Comenzamos el estudio de las etapas de reacción que acabamos de comentar analizando la interacción entre el precursor catalítico y el electrófilo (etapa i).

A -60°C , el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de una disolución en CD_2Cl_2 que contiene cantidades equimolares de $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ (**1**) y *trans*- β -nitroestireno (**2**), en presencia de tamiz molecular de 4 Å, muestra la desaparición completa de las señales correspondientes al acuacomplejo **1** y la formación del compuesto $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(2)][SbF_6]_2$ (**3**) en el que el ligando nitroalqueno está coordinado al metal (Figura 3). Es decir, se ha producido la sustitución de la molécula de agua coordinada por el nitroalqueno. Muy probablemente, el desplazamiento de la reacción de la Figura 3 hacia la formación del compuesto **3a** está favorecido por la abstracción del agua del medio de reacción por el tamiz molecular.

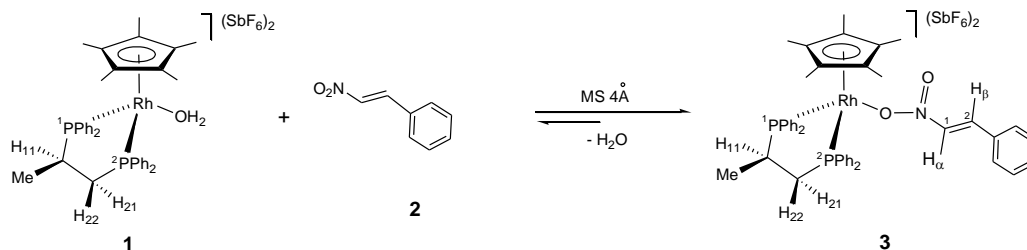


Figura 3. Formación del compuesto **3**.

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **3**, a -60°C , (Figura 4) consiste en un único grupo de señales que atribuimos a los núcleos de fósforo P^1 ($\delta = 75.82$ dd, $J(\text{P}^1, \text{Rh}) = 130.6$ Hz; $J(\text{P}^1, \text{P}^2) = 38.3$ Hz) y P^2 ($\delta = 51.52$ dd, $J(\text{P}^2, \text{Rh}) = 132.9$ Hz). Este espectro no se altera sustancialmente en todo el rango de temperaturas en el que **3** es estable, por lo que la reacción de formación de este compuesto es totalmente diastereoselectiva.

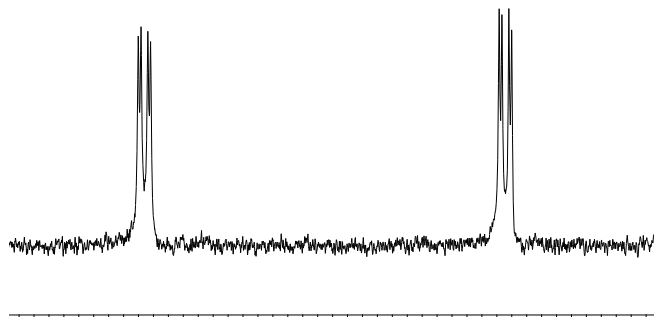


Figura 4. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **3** a -10°C .

La asignación de los espectros de RMN se lleva a cabo mediante una combinación de experimentos mono y bidimensionales, homo y heteronucleares.

Por otra parte, el espectro de RMN de ^1H pone de manifiesto la presencia del ligando *trans*- β -nitroestireno coordinado en una relación estequiométrica $\text{C}_5\text{Me}_5/(R)\text{-profos/nitroestireno}$ 1/1/1. En particular, los protones olefínicos H_α y H_β (Figuras 5 y 7) se asignan a dos dobletes centrados en 7.18 y 6.99 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento $J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$ de 13.4 Hz. Además hay que señalar el desapantallamiento de aproximadamente 8 ppm observado para el carbono C_2 (Figura 3) con respecto a este mismo carbono en *trans*- β -nitroestireno libre. Este desplazamiento pone de manifiesto la activación de este centro para un ataque electrofílico.

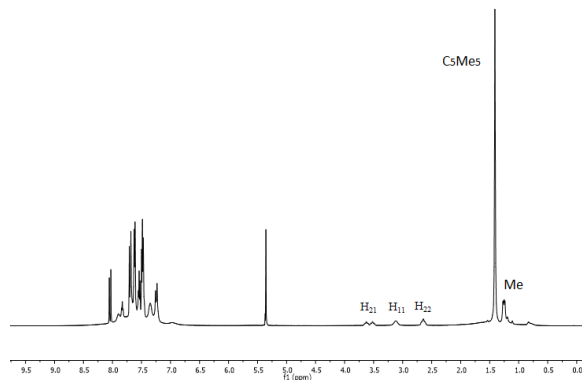


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del complejo **3** a -10°C .

Recientemente, se ha publicado la estructura molecular del compuesto $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(trans\text{-4-cloro-}\beta\text{-nitroestireno})][\text{SbF}_6]_2$.²⁴ Este compuesto es un homólogo de **3**, que contiene el nitroalqueno *trans*-4-cloro- β -nitroestireno (Figura 6). La similitud de los parámetros espectroscópicos de este último compuesto con los de **3** nos permite proponer para este último la misma configuración absoluta $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(trans\text{-}\beta\text{-nitroestireno})][\text{SbF}_6]_2$.

dando lugar al aducto FC (6), y se observa también la presencia de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina. (4) añadida en exceso. Después de 24 horas a -70°C, el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ muestra la presencia de **7** como única especie metálica. Respecto a la especie hidruro (**7**), hay que señalar que, aunque ya había sido previamente preparada en el grupo de investigación a partir de la especie de Rh^{1+} [$(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}$]²⁵, los intentos de prepararla a partir de especies de Rh^{3+} habían sido infructuosos. En el Anexo I se incluye la caracterización del compuesto **7**.

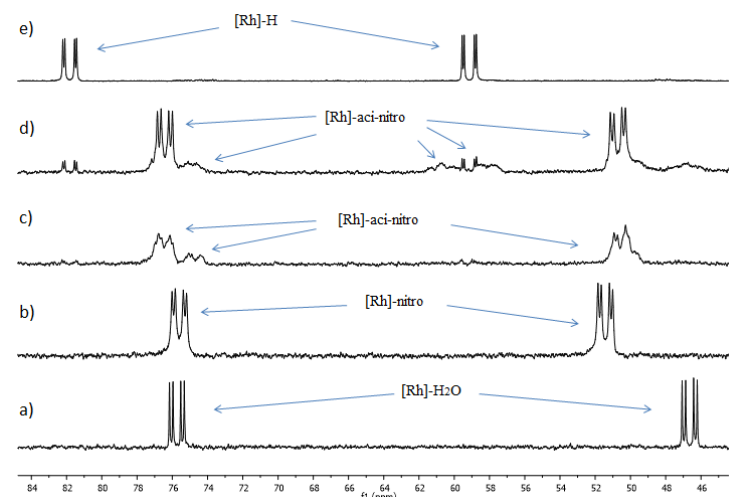


Figura 7. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en CD_2Cl_2 de una mezcla de catalizador (**1**)/ *trans*- β -nitroestireno y 1,3-*N,N*-dimetilanisidina: a) espectro de (**1**) a -70°C ; b) espectro después de añadir 2 equivalentes de *trans*- β -nitroestireno a -70°C; c) espectro después de añadir 3 equivalentes de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina a -70°C; d) espectro después de 7 horas a -70°C; e) espectro después de 24 horas a -70°C.

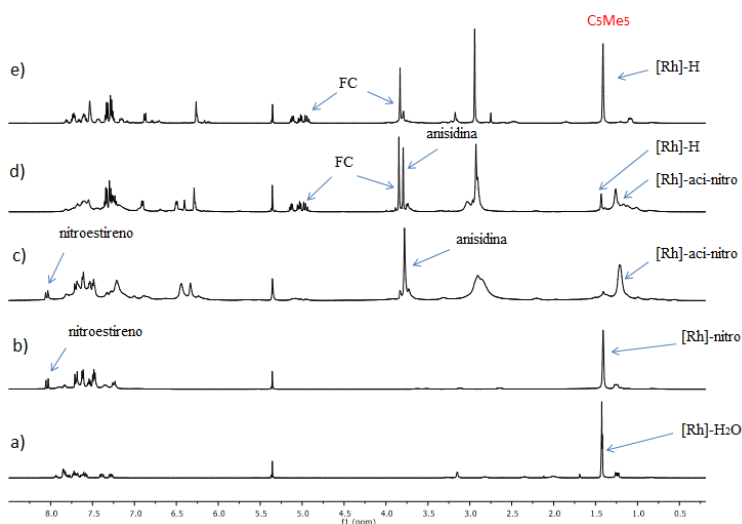


Figura 8. Espectros de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 de una mezcla de catalizador (**1**)/ *trans*- β -nitroestireno/ 1,3-*N,N*-dimetilanisidina: a) espectro de (**1**) a -70 °C ; b) espectro después de añadir 2 equivalentes de *trans*- β -nitroestireno a -70 °C; c) espectro después de añadir 3 equivalentes de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina a -70 °C ; d) espectro después de 7 horas a -70 °C; e) espectro después 24 horas a -70°C.

Para obtener información adicional sobre el transcurso de la reacción catalítica, y sobre las especies metálicas intermedias (**5**) que se detectaron en la experiencia 1, llevamos a cabo la experiencia 2. La figura 9 muestra el espectro de RMN de ^1H cuando se utilizaron proporciones

²⁵ Tesis doctoral de Emilio San José, Universidad de Zaragoza, **1994**.

de $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$ (**1**)/*trans*- β -nitroestireno (**2**)/ 1,3-*N,N*-dimetilanisidina (**4**) de 1/6/5 en CD_2Cl_2 y se mantuvo a $-70^\circ C$ durante 2 horas. En la región del espectro donde resuena al grupo C_5Me_5 , se observa esencialmente la presencia de 4 señales correspondientes a 4 especies metálicas intermedias (**5**) que por comparación con los datos de la bibliografía,^{24,26} podrían corresponder a especies *aci*-nitro (Figura 9).

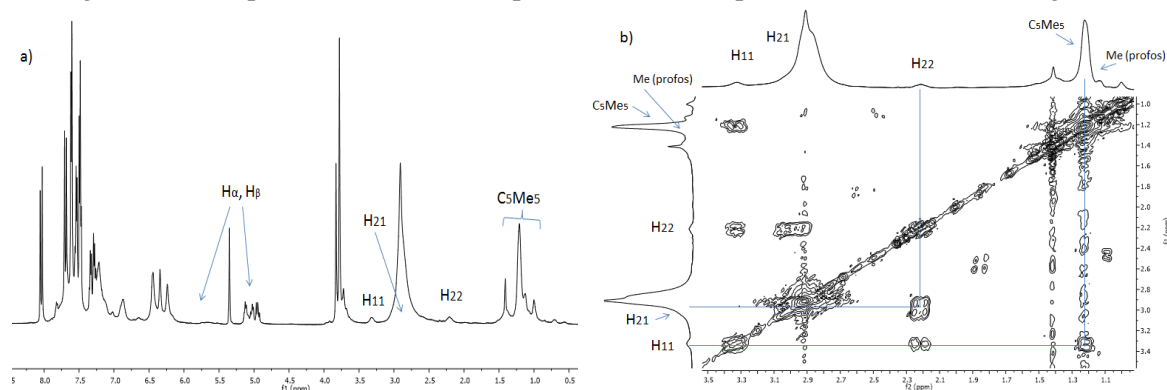


Figura 9. a) Espectros de RMN de 1H en CD_2Cl_2 de una mezcla de catalizador (**1**)/ *trans*- β -nitroestireno/1,3-*N,N*-dimetilanisidina en una relación 1/6/5 a $-70^\circ C$. b) Fragmento del espectro 1H - 1H COSY en CD_2Cl_2 de una mezcla de catalizador(**1**)/ *trans*- β -nitroestireno/ 1,3-*N,N*-dimetilanisidina en una relación 1/6/5 a $-70^\circ C$.

Respecto a la naturaleza de estas especies *aci*-nitro, es necesario hacer algunas aclaraciones. Considerando que, de forma general, en compuestos con estructura semisandwich con el ligando *R*-profos, la diferencia de los desplazamientos químicos de los átomos de fósforo es mayor en los isómeros con configuración *S* en el metal que en los de configuración *R*,²⁷ proponemos que las dos nuevas especies *aci*-nitro que se forman inicialmente de forma inmediata al añadir 1,3-*N,N*-dimetilanisidina sobre $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(trans\text{-}\beta\text{-nitroestireno})][SbF_6]_2$ (**3**) (Figura 7, traza c) serían los diastereómeros con configuración S_{Rh} y diferente configuración en el nuevo centro estereogénico formado, $(S_{Rh}, R_{profos}, R_{aducto})\text{-5}$ (Figura 10a) y $(S_{Rh}, R_{profos}, S_{aducto})\text{-5}$ (Figura 10b). Los nuevos compuestos que se forman y que se muestran en la traza d de la Figura 7, los podríamos asignar a las especies los *aci*-nitro con configuración diferente en el rodio (Figura 10c), o incluso a especies *aci*-nitro con diferente configuración *cis* ó *trans* respecto al enlace $N=C$ (Figura 10d).

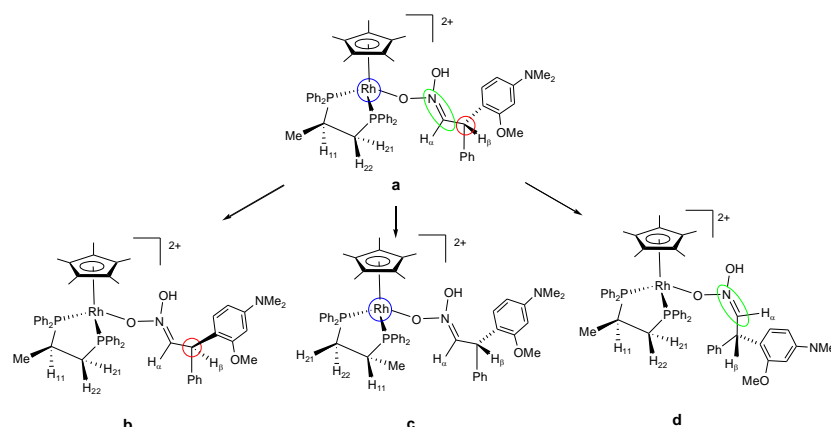


Figura 10. Epímeros con diferente configuración en el carbono del aducto (**a** y **b**), en el metal (**a** y **c**), e isómeros *trans* y *cis* (**a** y **d**) del compuesto **5**.

²⁶ Nitronates, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 59 (Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley: Hoboken, New Jersey, **2002**,. 83-84

²⁷ G. Consiglio, F. Morandini, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 761

La figura 9b muestra el espectro ^1H - ^1H COSY donde se recogen señales correspondientes a H_{11} , H_{21} , H_{21} y Me del ligando profos de la especie *aci*-nitro mayoritaria. Respecto al resto de las señales significativas de las especies *aci*-nitro, como pueden ser las señales H_α y H_β y OH, hay que señalar que se observan dos grupos señales anchas a 5.70 y 5.12 ppm, que podrían corresponder a los H_α y H_β de dos especies *aci*-nitro, además se observa una señal ancha centrada en 9 ppm asignable a los grupos OH (ver anexo III).

El tercer paso en el proceso catalítico podría ser la disociación de la especie *aci*-nitro de la especie metálica. En este punto hay que señalar que en sistemas relacionados ²⁴ se han detectado las correspondientes especies orgánicas *aci*-nitro, que evolucionan al compuesto FC un desplazamiento sigmatrópico 1,3 del protón OH al carbono α (Figura 11).

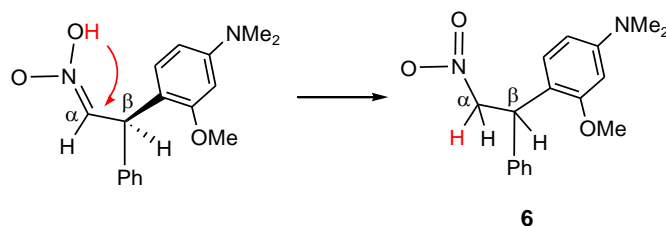


Figura 11. Sigmatropía 1,3

Con objeto de obtener sobre las especies *aci*-nitro libres, se llevó a cabo la experiencia 3, se utilizaron proporciones de $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$ (**1**)/*trans*- β -nitroestireno (**2**)/ 1,3-*N,N*-dimetilanisidina (**4**) de 1/25/20, similares a las utilizadas en los procesos catalíticos. Se realizó la experiencia en CD_2Cl_2 y un rango de temperaturas que desde -80 a -60°C . Los espectros de RMN realizados nos indican que la formación del aducto FC a partir de la especie *aci*-nitro libre debe estar muy favorecida, ya que durante el proceso catalítico no se detecta esta última especie después de 40h a -80°C , ó de 4 horas a -60°C .

Finalmente, cuando se llevó a cabo la experiencia 4, utilizando proporciones de $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$ (**1**) /*trans*- β -nitroestireno (**2**)/ 1,3-*N,N*-dimetilanisidina (**4**) de 1/1/1, en CD_2Cl_2 y a -80 , la única especie metálica que se observa es la especie $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H})]\text{SbF}_6$ (**7**). Además, también se ha comprobado que, el compuesto $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$ (**1**), reacciona con cantidades equimoleculares del aducto FC ó de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina, en CD_2Cl_2 a -80°C y en presencia de MS 4 Å, dando lugar a la especie hidruro **7** (Figura 12).

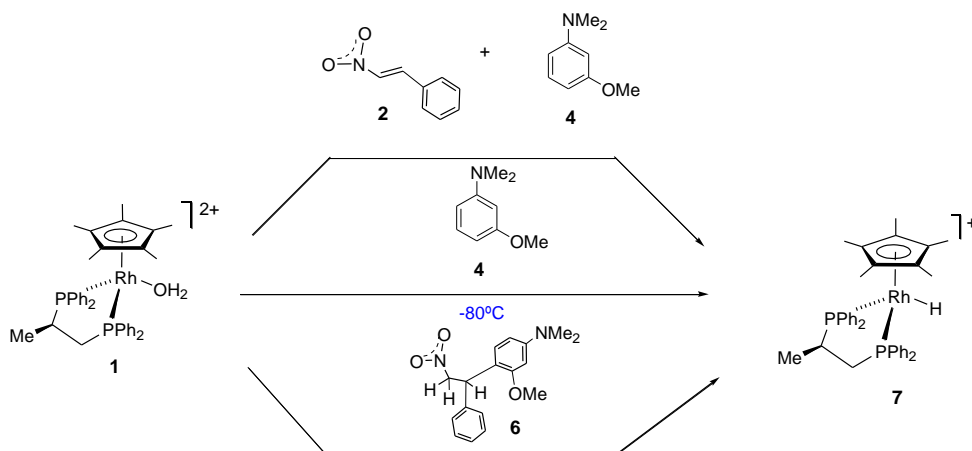


Figura 12. Reacciones del precursor de catalizador

4.5.3. Transcurso de la reacción catalítica.

En este punto, aunque serían necesarios mayor número de estudios que nos permitan conocer y optimizar los sistemas, los datos obtenidos de RMN, y los precedentes existentes en sistemas relacionados nos permite proponer un ciclo catalítico que no vamos a comentar ya que en cada una de las etapas ha sido ya discutida:

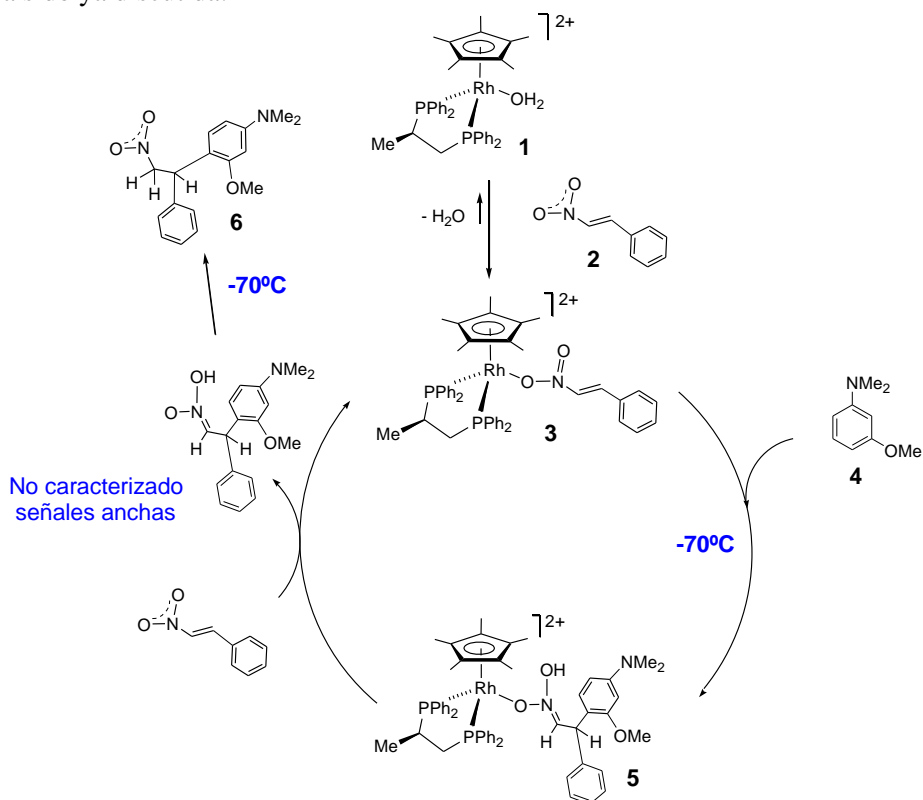


Figura 13. Propuesta ciclo catalítico

La baja enantioselectividad observada en las experiencias catalíticas realizadas podría estar relacionada con la presencia de diferentes especies metálicas *aci*-nitro (**5**) detectadas durante el proceso catalítico

5. PARTE EXPERIMENTAL

a. Información general

Todas las preparaciones y ensayos catalíticos se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk. Los disolventes secos han sido recogidos directamente, bajo atmósfera de argón, del sistema purificador de disolventes (SPS) modelo PS-400-6 de Innovative Technolog, Inc.

b. Técnicas instrumentales

i. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han realizado en los espectrómetros Bruker AV-500 (500.13 MHz), AV-400 (400.16 MHz) y Varian Gemini 2000 (300.13 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm referenciados respecto a SiMe_4 (^1H , ^{13}C), y respecto a una disolución acuosa del 85 % de H_3PO_4 (^{31}P). Los experimentos COSY, NOESY, y experimentos de heterocorrelación ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^1H - $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (HSQC, HMQC y HMBC) se han realizado utilizando los programas estándar de Bruker.

ii. Espectrometría de masas (MS)

Los espectros de masas realizados para el cálculo de masa exacta se han llevado a cabo en un espectrómetro μ -TOF-Q Bruker Daltonics.

c. Métodos de separación cromatográficos

i. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Las relaciones enantioméricas se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución en un cromatógrafo Alliance Waters 2695 (Waters 2996 PDA Detector) con columna Chiralpak IB (0.46 cm \times 25 cm) y precolumna (0.46 cm \times 5 cm). Para los compuestos medidos, se compararon los tiempos de retención con los obtenidos para mezclas racémicas preparadas en presencia del catalizador no quiral $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{dppe})(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$ (dppe = etano-1,2-diilbis(difenilfosfano)).

ii. Cromatografía en columna (CC)

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo resolviendo las mezclas de compuestos con columnas preparativas de sílica gel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh), utilizando disolventes de calidad analítica. Eluyente utilizado: Hexano/Isopropanol 9/1 (v/v).

iii. Cromatografía en capa fina (CCF)

Las capas finas utilizadas han sido de sílica gel 0.20 mm POLYGRAM® SIL G/UV.

5.1. Síntesis de los precursores catalíticos

Síntesis del precursor catalítico de Rodio de estequiometría $(S_{Rh}, R_C)-[(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)-profos\}(H_2O)]/[SbF_6]_2$.

La preparación de este compuesto se ha realizado basándonos en el método descrito en la bibliografía²⁸, introduciendo algunas modificaciones.

En atmósfera de argón, a una suspensión de $[(\eta^5-C_5Me_5)RhCl]_2(\mu-Cl)_2$ (250.1 mg, 0.404 mmol) en acetona (20 mL) se le añaden 566.0 mg (1.647 mmol) de $AgSbF_6$, observando un cambio notable de color desde marrón-rojizo a anaranjado y la aparición de un precipitado blanco de $AgCl$. Una vez realizada la adición, se recubre el schlenk con papel de aluminio para evitar la reducción del catión Ag^+ a plata metálica por acción de la luz. La suspensión resultante se mantiene en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente.

Para retirar el cloruro de plata generado, se filtra la suspensión a través de una cánula metálica con un filtro de papel adecuado²⁹. A continuación se almacena el schlenk con la disolución resultante, que contiene el compuesto solvatado³⁰ $[Cp^*Rh(solvent)_3](SbF_6)_2$ a $-30^\circ C$ durante 48 horas, con el fin de favorecer la precipitación de todo el cloruro de plata presente en la suspensión.

Pasados los dos días a baja temperatura, se vuelve a realizar una nueva filtración con cánula para retirar el $AgCl$ formado, situando el schlenk colector en un baño de isopropanol regulado a $-25^\circ C$. Mientras va bajando la temperatura de la disolución conviene llevar a vacío el sistema para ir eliminando paulatinamente el disolvente (la acetona). Cuando la disolución alcanza la temperatura de $-25^\circ C$, se añaden bajo atmósfera de argón 333.8 mg de *R*-profos (0.809 mmol), que permanecen en suspensión hasta que se disuelven en unos 5 minutos por reacción. La presencia de trazas de agua en el disolvente es suficiente para que se formen los acua-complejos.^{31,32} En cuanto desaparece la turbidez, se observa una intensificación en el color anaranjado-rojizo de la disolución y se puede proceder a realizar el tratamiento final³³ de la disolución.

Se concentra a vacío la disolución contenida en el schlenk, evaporando disolvente hasta que queden unos 4 mL de disolución. Entonces se añaden 30 mL de *n*-hexano, provocando la precipitación del complejo, y la suspensión se decanta. Debido a la elevada cantidad de acetona todavía presente, el aspecto del sólido anaranjado es aceitoso. Se repite esta operación (adición de hexano y decantación de la suspensión) hasta que se observe un cambio en la textura del compuesto. Cuando el compuesto presente un aspecto de sólido aglomerado, se añaden de nuevo

²⁸ D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, L. A. Oro, F. J. Lahoz, A. I. Balana, T. Tejero, P. Merino, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13386-13398.

²⁹ Filter Papers. 542 (Hardened Ashless, Cat No 1542 110) de la empresa Whatman ®.

³⁰ La abreviatura "solv" hace referencia a agua o acetona de solvatación, que se encuentran en continuo intercambio.

³¹ D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, I. T. Dobrinovitch, L. A. Oro, *Dalton Trans.*, **2007**, 1911.

³² D. Carmona, C. Cativiela, R. García-Correas, F. J. Lahoz, M. P. Lamata, J. A. López, M. P. López-Ram de VÍu, E. San José, F. Viguri, *Chem. Commun.* **1996**, 1247.

³³ La parte final del tratamiento es fundamental para conseguir un precatalizador puro con el que poder realizar las catálisis y el estudio de los procesos catalíticos por RMN de manera satisfactoria. Al realizar las experiencias catalíticas, se añade tamiz molecular, generándose una vacante de coordinación que facilita la coordinación del electrófilo nitroestirénico al metal. Si en el medio queda todavía algo de acetona que no se ha eliminado exhaustivamente, se enlazaría al centro de rodio porque presenta un carácter más coordinante que los *trans*- β -nitroestirenos, disminuyendo de manera crítica la actividad catalítica del complejo.

30 mL de *n*-hexano y se introduce el schlenk en un baño de ultrasonidos durante 1 minuto para disgregar la muestra.

A continuación, se introduce el schlenk en un baño termostatzado a -25°C, y se adicionan lentamente 5 mL de CH₂Cl₂, con agitación. Una vez realizada la adición, se mantiene la suspensión en agitación³⁴ durante 1 hora más, comprobando que, a lo largo de esta etapa, el sólido se vuelve más pulverulento y adopta un color anaranjado más intenso. Se deja depositar el sólido, y se decanta el líquido con una cánula metálica de iguales características a las especificadas anteriormente. Finalmente se añade pentano, se agita, se decanta y se seca a vacío (741.9 mg, 80.5% Rdto.).

Las síntesis del precatalizador de iridio y del análogo de rodio aquiral³⁵ son semejantes y se encuentran descritas en el Anexo II.

5.2. Preparación y seguimiento de las experiencias catalíticas

Se han realizado ensayos catalíticos en diferentes condiciones, variando la temperatura y la proporción de reactivos, siguiendo la metodología de trabajo que se muestra a continuación. Las experiencias catalíticas se realizan siempre por duplicado.

Puesta en marcha de la reacción

En primer lugar, se pesan 18,54 mg de precatalizador de Rh o 21,22 mg en el caso del de Ir (0.030 mmol) y la cantidad calculada del *trans*-β-nitroestireno que corresponda (generalmente 0.900 mmol), adicionándolos ambos a un schlenk, que se encuentra en un baño termostatzado a la temperatura seleccionada para la catálisis. A continuación, se introducen 100 mg de tamiz molecular (4Å) y se disuelve todo con 2 mL de CH₂Cl₂ seco (extraído previamente del SPS). Tras esperar 15 minutos para favorecer la coordinación del *trans*-β-nitroestireno con el catalizador, se añade la 1,3-N,N-dimetilanisidina (45,46 µL, 0.300 mmol).

Control de la evolución del proceso catalítico

El progreso de la reacción se controla midiendo logra obtener la conversión a un tiempo determinado por ¹H-RMN. Para realizar la medida de la conversión por RMN, se toma una alícuota de unos 0.1 mL directamente sobre un tubo de RMN y se diluye con 0.5 mL de disolvente deuterado CDCl₃ al aire.

Tratamiento de reacción

Una vez se comprueba que el proceso catalítico ha finalizado, se lleva a vacío la suspensión y se extraen con dietiléter (3 × 6 mL) los componentes orgánicos presentes (reactivos de partida y aductos FC). La disolución extraída se hace pasar por una placa filtrante con tierra de diatomeas.

³⁴ Con esta nueva etapa, se genera un ciclo dinámico de disolución-precipitación en el que, de forma continua, las moléculas de catalizador se disuelven en diclorometano, desprendiéndose de parte de las moléculas de acetona con las que están interaccionando, y luego precipitan en *n*-hexano. La agitación intensa facilita el contacto entre fases y la purificación del complejo. La inclusión de esta nueva etapa en el tratamiento evita posteriores recristalizaciones y pérdida de rendimiento por descomposición del catalizador. Asimismo, comentar que se ha comprobado por RMN que este tratamiento produce precatalizador puro libre de acetona.

³⁵ Este catalizador aquiral es utilizado para obtener aductos racémicos para su caracterización (su precio es muy inferior, ya que no se utiliza un ligando enantiopuro).

Finalmente se concentra por evaporación del disolvente a vacío, obteniéndose un residuo sólido con el que preparar muestras para HPLC y RMN.³⁶

Preparación de muestras para HPLC

En un vial para muestras de HPLC, se introducen 0.5 mg de muestra aislada y se disuelven en una mezcla 1:1 (v/v) de diclorometano e isopropanol, ambos de calidad HPLC.

5.3. Preparación de los seguimientos por Resonancia Magnética Nuclear.

En este apartado se aborda el procedimiento general de preparación de reacciones en tubos de RMN cuando se desea estudiar las especies intermedias en el ciclo catalítico. En primer lugar, se pesa directamente sobre el tubo la cantidad necesaria de catalizador cristalizado³⁷ y de *trans*- β -nitroestireno. Después se añaden 20 mg de tamiz molecular (4Å) y la 1,3-*N,N*-dimetilanisidina. A continuación se introduce el tubo de RMN en un *dewar* relleno de pastillas de nieve carbónica (-78°C) y se adicionan 0.6 mL de CD₂Cl₂ en atmósfera de argón. Después de esperar diez minutos a que el disolvente deuterado presente en el tubo se enfríe, se agita vigorosamente. Tras comprobar la correcta disolución de los reactivos, se mantiene el tubo en nieve carbónica hasta el momento de su medición en el espectrómetro de RMN.

6. CONCLUSIONES

En el presente Trabajo de Fin de Grado:

1. Se han desarrollado sistemas catalíticos con el fragmento quiral (η^5 -C₅Me₅)M{(R)-profos} (M=Rh, Ir) para la obtención de compuestos Friedel-Crafts por reacción de 1,3-*N,N*-dimetilanisidina y *trans*- β -nitroestirenos.
2. Los productos Friedel-Crafts obtenidos de la reacción de forma cuantitativa han sido purificados por cromatografía, y caracterizados por espectrometría de masas y espectroscopia de RMN.
3. Los seguimientos de la reacción a baja temperatura por RMN nos permiten detectar los intermedios de reacción y proponer el transcurso del proceso catalítico.
4. La baja enantioselectividad observada en las experiencias catalíticas realizadas podría estar relacionada con la presencia de las diferentes especies metálicas *aci*-nitro detectadas durante el proceso catalítico

³⁶ La preparación de muestra para medir por RMN es la misma que la descrita en el apartado anterior.

³⁷ Los cristales de precatalizador se consiguen disolviendo unos 50 mg en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (-25°C, en un tubo de cristalización). Se añade lentamente *n*-hexano por las paredes para generar dos fases en el tubo de cristalización. Cuando los cristales han terminado de crecer, se decanta el líquido y se estabilizan los cristales con pentano.